# ADJUVANTE BEHANDLUNGSMASSNAHMEN ZU ORALCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN BEI PATIENTEN MIT HÄMORRHAGISCHEN DIATHESEN

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER ZAHNMEDIZIN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

VORGELEGT VON

ERIC STEPHEN BOATIN

1978

'979

Aus der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
(Westdeutsche Kieferklinik) der Universität Düsseldorf
(Kommissarischer Direktor: Prof.Dr.Dr.A.Rehrmann)

# Adjuvante Behandlungsmaßnahmen zu oralchirurgischen Eingriffen bei Patienten mit hämorrhagischen Diathesen

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
ERIC STEPHEN BOATIN

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. med. Reinauer

Referent
gez.: Prof. Dr. Dr. H. Koch

Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. med. Trobisch

Inhaltsverzeichnis


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung | 1 |
| 2. | Physiologische Grundzüge des Gerinnungsvorganges | 3 |
| 2.1 | Vorphase der Blutstillung | 3 |
| 2.2 | Phasen der Blutgerinnung | 3 |
| 2.3 | Fibrinolyse | 5 |
| 3. | Nosologie der hämorrhagischen Diathesen in der Untersuchungsserie | 8 |
| 3.1 | Einleitung | 8 |
| 3.2 | Hämophilie | 9 |
| 3.3 | Morbus von WILLEBRAND-JÜRGENS | 10 |
| 3.4 | Morbus WERLHOF | 11 |
| 3.5 | Hypo-prothrombinämie | 11 |
| 3.6 | Thrombasthenie GLANZMANN | 12 |
| 3.7 | Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH | 12 |
| 4. | Behandlungskonzept | 15 |
| 5. | Behandlungsergebnisse | 24 |
| 6. | Fallbeschreibung | 32 |
| 7. | Diskussion | 34 |
| 8. | Zusammenfassung | 39 |
| | Literaturverzeichnis | |
| | Lebenslauf | |
| | Danksagung | |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544324_0086

## 1. Einleitung

Die Erfolge der modernen medizinischen Forschung haben dazu geführt, daß manche lebensgefährliche Krankheiten günstig beeinflußt oder gar geheilt werden können. Das trifft auch für die hämorrhagischen Diathesen zu. So ist die Hämophilie zwar immer noch nicht heilbar, jedoch mit erheblichem Aufwand wenigstens symptomatisch zu bessern. Noch vor fünfzig Jahren erlebten Bluter selten das Erwachsenenalter, sondern starben meist an den Folgen einer unstillbaren Blutung. Dank fortschreitender Erkenntnisse auf dem Gebiet der hämorrhagischen Diathesen ist heute eine weitgehend normale Lebenserwartung auch bei Blutern erreicht (21, 28, 48).

Die Behandlung der Hämophilien, der erworbenen Hämostasestörungen und der weltweite Mangel an Blut- und Plasmafraktionen verlangt in zunehmendem Maße die Auftrennung des Spenderblutes in Blutzell-Konzentrate, gerinnungsaktive Plasmafraktionen, Immunglobulin und Albumin-Konzentrate. Insbesondere die Herstellung gerinnungsaktiver Plasmafraktionen erfordert eine subtile Fraktionierungstechnik, um bei maximaler Ausbeute des Plasmas Produkte größter Reinheit und Aktivität zu gewinnen (50). Die Einführung der Substitutionstherapie 1946 mit der COHN'schen Fraktion I und 1959 mit den von POOL gewonnenen Kryopräzipitaten markiert die entscheidende Wende in der Behandlung hämorrhagischer Diathesen. Die Behandlung von Blutern ist heute noch zeit- und kostenaufwendig und belastet die Patienten psychologisch sowohl in der Ausbildung als auch im Berufsleben. Deshalb wird nach neuen Wegen ge-

sucht um die Behandlung zu vereinfachen, effektiver und kostengünstiger zu gestalten. In diesem Zusammenhang ist auch der Einsatz von Laserenergie zur Blutstillung bei Blutern nach Zahnextraktion zu prüfen. Als Kollektiv einer differentialtherapeutischen Erfolgsanalyse dienen Bluterfälle, die zwischen 1965 und 1975 in der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Düsseldorf stationär behandelt wurden.

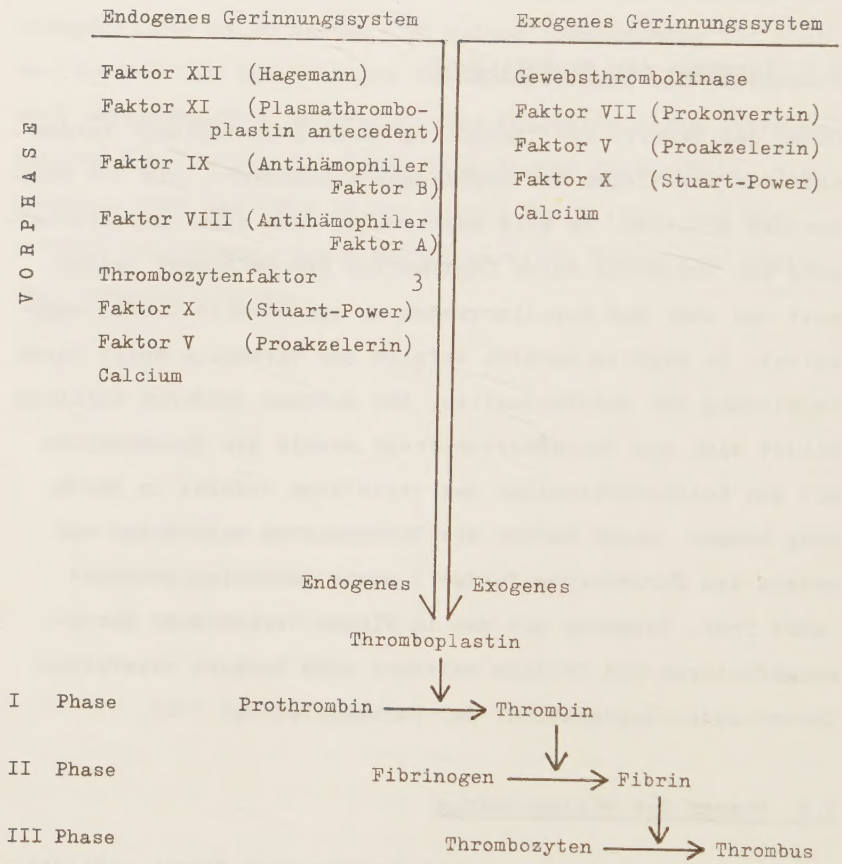
## 2. Physiologische Grundzüge des Gerinnungsvorganges

### 2.1 Vorphase der Blutstillung

Unter dem Begriff der "physiologischen Blutstillung" werden alle die Reaktionen des Organismus subsummiert, die vor Blutverlust schützen. So wird unmittelbar nach einer Gefäßverletzung der Blutstrom durch Kontraktion der Gefäßwand gedrosselt und über das Kapillarsystem in benachbarte Gefäße umgeleitet. Im Kapillarbereich erfolgt der Verschluß meist durch Verklebung der Endothelzellen. Bei Gefäßen größeren Kalibers bildet sich ein Thrombozytenpfropf sobald die Thrombozyten mit den Kollagenfibrillen des verletzten Gefäßes in Berührung kommen. Dabei haften die Thrombozyten aneinander und setzen den Thrombozytenfaktor 3 sowie Adenosindiphosphat (ADP) frei. Zusammen mit den im Plasma vorhandenen Gerinnungsfaktoren und Calzium entsteht eine lockere reversible Thrombozyten-Aggregation: der Verschlußpfropf (12).

### 2.2 Phasen der Blutgerinnung

Zur Verfestigung des Verschlußpfropfes wird Fibrin gebildet. Das Fibrin entsteht in vier Phasen, die gesetzmäßig ablaufen, sobald ein Gefäß verletzt wird. Dabei wird das im Plasma vorhandene Fibrinogen (Faktor I) unter Wirkung von Thrombin in das aktive Fibrin umgewandelt. In der Vorphase der Blutgerinnung wird der Prothrombinumwandlungsfaktor Thromboplastin

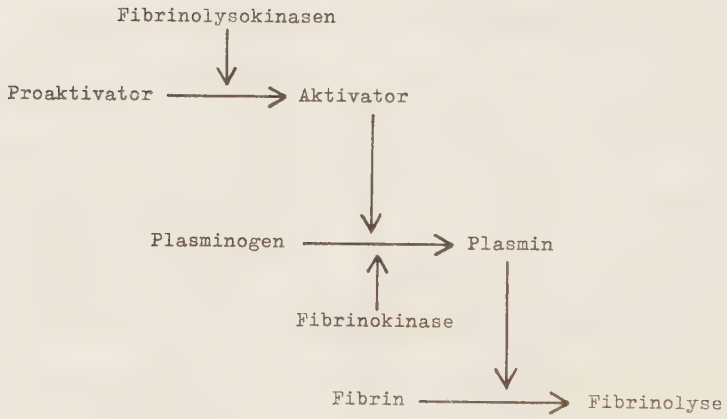



Schema I. Das Gerinnungssystem
(Mod. nach DEUTSCH 1969)

durch die im Blut vorhandenen Faktoren (endogenes System) und die im Gewebssaft erhaltenen Faktoren (exogenes System) gebildet. Das endogene System, das aus den Faktoren XII, XI, IX, VIII, X, III und V besteht, bildet das Blut-thromboplastin in Anwesenheit von Calzium. An der Bildung von Thromboplastin beteiligen sich die Gewebsthrombokinase, der Faktor VII, Faktor X, Faktor V aus dem exogenen System und wiederum das Calzium. In der I. Phase der Blutgerinnung katalysiert das entstandene Thromboplastin (Blut- und Gewebsthromboplastin) die Umwandlung des plasmatisch inaktiven Gerinnungsfaktors II (Prothrombin) in das wirksame Thrombin. Die Gerinnung, d.h. die Umwandlung von Fibrinogen (Faktor I) in Fibrin durch Thrombin folgt in der II. Phase (Schema I). Außerdem führt die Thrombinbildung zur viskösen Metamorphose und Plättchenaggregation. Die Fibrinbildung erfolgt hauptsächlich an der Oberfläche des Verschlußpfropfes und stabilisiert ihn dadurch. In Phase III wird die Blutstillung mit der Retraktion des Gerinnsels abgeschlossen (12). Normalerweise liegen die Gerinnungsfaktoren in inaktiver Form vor und werden nur bei Gefäßschäden aktiviert.

## 2.3 Phase IV - Fibrinolyse

Nach der Heilung der Gefäßläsion kann die IV. Phase des Gerinnungsvorganges, die Wiederauflösung des Gerinnsels folgen. Das latente Ferment Plasminogen wird durch Fibrinokinasen oder auch durch die Fibrinolysokinase aktiviert und in die




Schema II. Schematische Darstellung der Fibrinolyse

(Mod. nach DEUTSCH 1969)

aktive Form Plasmin umgewandelt. Das fibrinolytische Ferment Plasmin greift sodann den Thrombus an, um diesen aufzulösen (Schema II).

## 3. Nosologie der hämorrhagischen Diathesen in der Untersuchungsserie

### 3.1 Einleitung

Eine normale Blutstillung setzt voraus, daß die Gerinnungsfaktoren ausreichend vorhanden und funktionstüchtig sind. Darüberhinaus müssen der entstandene Thrombus beständig und die Gefäße dicht sein. Ausfälle oder Dysfunktionen einer oder mehrerer Komponenten des Systems begünstigen sowohl die Neigung zu Blutungen, als auch ihre Stärke und Dauer. Je nach Störung werden folgende hämorrhagische Diathesen unterschieden:

1. Koagulopathien, bei denen plasmatische Gerinnungsfaktoren fehlen oder vermindert sind.
2. Thrombozytopathien, bei denen die Thrombozyten vermindert oder minderwertig sind.
3. Vasopathien, bei denen die Gefäße mehr oder weniger durchlässig sind und schließlich
4. fibrinolytische Zustände, bei denen eine Überaktivität in der Gerinnselauflösung vorliegt (11, 12, 27, 34, 37, 53).

Ferner werden angeborene und erworbene hämorrhagische Diathesen unterschieden.

## 3.2 Hämophilie

Die ersten sicheren Hinweise der Hämophilie und ihre Vererbbarkeit finden sich in einer im 5. Jahrhundert geschriebenen Ausgabe des TALMUD-BABYLI (21, 34).
Hämophilie ist eine geschlechtsgebundene, rezessiv-vererbliche Bluterkrankheit, bei der die Männer manifest erkranken, während weibliche Träger des im X-Chromosom lokalisierten Hämophilie-Gens, die Konduktoren, fast immer gesund sind. Das Hämophilie-Gen wird von phänotypisch gesunden Frauen weiter vererbt (12, 34).

Bei der klassischen Hämophilie A fehlt entweder der Gerinnungsfaktor VIII (Typ $A^-$), oder der gebildete Faktor VIII (Typ $A^+$) ist abnorm und gerinnungsinaktiv (12, 28). Je nach Fehlen oder Verminderung des antihämophilen Faktors VIII werden schwere (Faktor VIII unter 1%), mittelschwere (1% - 5%), leichte (5% - 15%) und schließlich subhämophile (über 15%) Formen unterschieden. Dementsprechend können Blutungen nach Traumen oder operativen Eingriffen wie Zahnextraktionen auftreten. Die Diagnose "Hämophilie A" wird an Hand der Anamnese, Symptome und Gerinnungsanalyse gestellt. Anamnestisch werden sowohl unverhältnismäßig starke Blutungen nach Traumen als auch unprovozierte Blutungen insbesondere in den Gelenken der Extremitäten (Knie, Ellenbogen) angegeben. Ebenfalls in der Familienanamnese werden von solchen Blutungen berichtet.

Bei geringen Verletzungen, Zahnextraktionen oder Operationen treten lang andauernde, kaum zu stillende Blutungen auf.
Global fallen dabei die Gerinnungszeit, Rekalzifizierungszeit, partielle Thromboplastinbildungszeit (PTT), der Heparin-Toleranz-Test sowie das Thrombelastogramm pathologisch aus (11, 12).
Zur Bestimmung der Restaktivität des antihämophilen Faktors VIII wird entweder die Einstufenmethode nach JUNG (1960) oder die Zweistufenmethode nach BIGGS (1962) angewendet (6, 17, 36). Fast die Hälfte der in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Düsseldorf von 1965 bis 1975 behandelten Bluter (43,6%) litten an Hämophilie A (Tab. 1).

Bei der Hämophilie B ist entweder der Christmas Faktor vermindert (Typ $B^-$) oder der gebildete Faktor IX ist funktionsuntüchtig (Typ $B^+$). Sie ist fünfmal seltener als Hämophilie A. Erbgang, Verlauf und Symptome sind in beiden Hämophilieformen gleich. BIGGS und AGEELER gelang 1952 unabhängig voneinander die Unterscheidung zwischen beiden Hämophilieformen (12, 46, 47). 6,4% des untersuchten Kollektivs zählten zur Hämophilie B (Tab.1).

### 3.3 Morbus von WILLEBRAND-JÜRGENS

Die sogenannte Aaländische Bluterkrankheit ist eine autosomar-dominante Krankheit, die klinisch sowohl mit petechialen Blutungen als auch hämophilem Blutungstyp imponieren kann.

Die antihämophilen Faktoren VIII oder IX sind vermindert, und zusätzlich die Gefäße abnorm durchlässig. Umstritten ist, ob die dazugehörende Dysfunktion der Thrombozyten primär oder sekundär zur Koagulopathie entsteht (40, 46, 47). Steht die Koagulopathie im Vordergrund, spricht man von "Angiohämophilie" A oder B, und die Blutung ist entsprechend vom hämophilen Typ. Fast ein Viertel des untersuchten Krankengutes (24,4%) wiesen diese Krankheit auf (Tab. 1).

### 3.4 Morbus WERLHOF

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura ist eine erworbene Thrombozytopathie, bei der die Thrombozyten zerstört werden und eine relativ kürzere Überlebungszeit aufweisen. Zirkulierende Antikörper werden für diese Zerstörung der Plättchen verantwortlich gemacht (12, 22). Klinisch treten Schleimhautblutungen und Petechien auf. Von den analysierten Fällen gehörten 6,4% dieser Gruppe an (Tab. 1).

### 3.5 Hepatogen bedingte hämorrhagische Diathesen (Hypo-prothrombinämie)

Unter diesem Begriff werden die Fälle zusammengefaßt, bei denen die Patienten wegen Leberschäden zu Blutungen neigen. Bei Leberparenchymschädigung, unter Medikation von Antikoagulantien (Cumarin- und Phenindanion- Präparate) sowie bei Vitamin-K-Mangel kommt es zu Störungen in der Bildung der

Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (12, 19, 22).
10,3% der Fälle gehörten dieser Gruppe an (Tab. 1).

### 3.6 Thrombasthenie GLANZMANN

Die 1918 erst beschriebene erbliche Thrombozytopathie ist gekennzeichnet durch eine Funktionsschwäche normalzähliger Thrombozyten. Aufgrund einer Störung des Energiestoffwechsels mit verminderter Bildung von Adenosintriphosphat (ATP), ist die Aggregation- und Retraktionsfähigkeit der Thrombozyten vermindert (12, 46). Es wurde nur ein Fall dieser Art beobachtet (Tab. 1).

### 3.7 Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH

Als einzige Vasopathie kam die Purpura rheumatica (5,1%) unter den hämorrhagischen Diathesen vor. Sie beruht auf einer allergisch-hyperergischen Reaktion des subpapillären Venennetzes und der kleinen Venen in Schleimhäuten (12, 27, 46), (Tab. 1).

### 3.8 Zusammenfassung der hämorrhagischen Diathesen in der Untersuchungsserie

Von 1965 bis 1975 wurden in der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie Düsseldorf in Zusammenarbeit mit dem Institut für Blutgerinnung und Transfusionswesen der Universität Düsseldorf 78 Patienten mit hämorrhagischen Dia-

thesen stationär behandelt. Als Indikation standen einfache und komplizierte Zahnextraktionen sowie kleine oralchirurgische Eingriffe ganz im Vordergrund. Darüberhinaus mußten Bluter die alio loco kontraindizierte Eingriffe vornehmen ließen zur weiteren Behandlung notaufgenommen werden.

Die Tabelle 1 zeigt die absoluten und prozentualen Anteile der hämorrhagischen Diathesen. Die stärkste Gruppe stellt die Hämophilie, insbesondere des Typs A.
75,6% der Fälle sind der Gruppe der angeborenen hämorrhagischen Diathese einzuordnen. Dazu zählen Patienten mit Hämophilie A und B, Morbus WILLEBRAND-JÜRGENS und Thrombasthenie GLANZMANN. In der Gruppe der erworbenen hämorrhagischen Diathesen (24,4%) sammeln sich Fälle von Morbus WERLHOF, Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH, und hepatogen bedingten Koagulopathien (Abb. 2).

Tab. 1 Verteilung der hämorrhagischen Diathesen von 1965 - 1975

| Hämorrhagische Diathese n = 78 | Z.d. Fälle | % |
|---|---|---|
| 1) Hämophilie A | 34 | 43,6 |
| 2) Hämophilie B | 5 | 6,4 |
| 3) Morbus WILLEBRAND-JÜRGENS | 19 | 24,4 |
| 4) Morbus WERLHOF | 5 | 6,4 |
| 5) Hepatogen bed. hämorrh. Diathese | 8 | 10,3 |
| 6) Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH | 4 | 5,1 |
| 7) Polyzythämia vera | 2 | 2,6 |
| 8) Thrombasthenie GLANZMANN | 1 | 1,2 |

Bei den Hämophilie A Patienten hatten die meisten (70,5%) leichte (5% - 15% Faktor VIII Restaktivität) bis mittelschwere (1% - 5% Faktor VIII) Formen der Krankheit.

Bei der Hämophilie B hingegen (Tab. 2) überwog mit 60% die schwere Form (unter 1% Faktor IX Restaktivität).

Tab. 2 Aufteilung der Hämophilie-Fälle nach Schweregrad

| Schweregrad (Restfaktor) | schwer ( 1%) | mittelschwer (1 - 5%) | leicht (5-15%) | Subhämophilie (15-65%) |
|---|---|---|---|---|
| Hämophilie A (n=34) | 6 | 14 | 10 | 4 |
| Hämophilie B (n=5) | 3 | - | 2 | - |

## 4. Behandlungskonzept

Die oralchirurgische Behandlung von Patienten mit hämorrhagischer Diathese besteht aus lokalen Maßnahmen, unspezifischen allgemeinen Maßnahmen und spezifischen gezielten Maßnahmen.

Bereits vor der stationären Aufnahme werden im Institut für Blutgerinnung und Transfusionswesen der Universität Düsseldorf eine Gerinnungsanalyse erstellt und Empfehlungen zur Substitutionstherapie gegeben. Nach Abdruck wird für jeden Bluter als lokale Maßnahme eine Kunststoffverbandsplatte vorbereitet. Die dental getragene Platte umfaßt die Zähne knapp über dem Äquator der Kronen und ist im Bereich der zu extrahierenden Zähne so gestaltet, daß sie die Extraktionswunde sicher bedeckt (Abb. 1a - d).

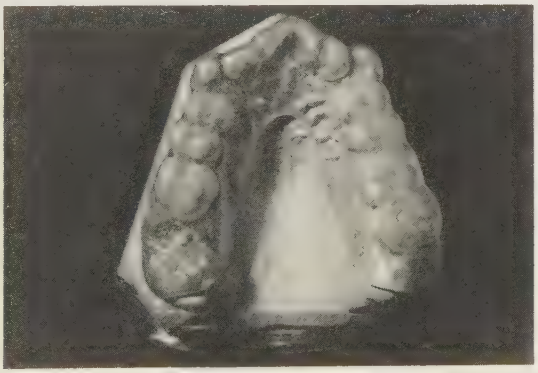


Abb. 1 a Oberkiefer- Kunststoffverbandsplatte am Modell.

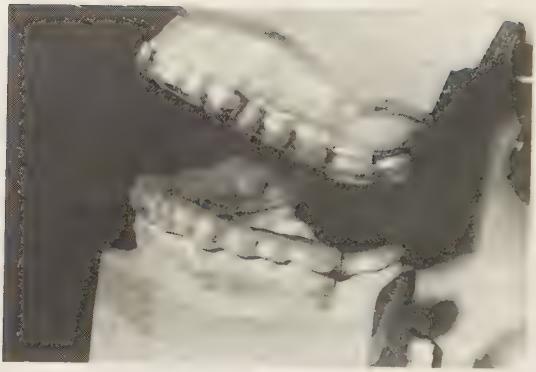


Abb. 1 b Ober- und Unterkieferverbandsplatten im Artikulator.

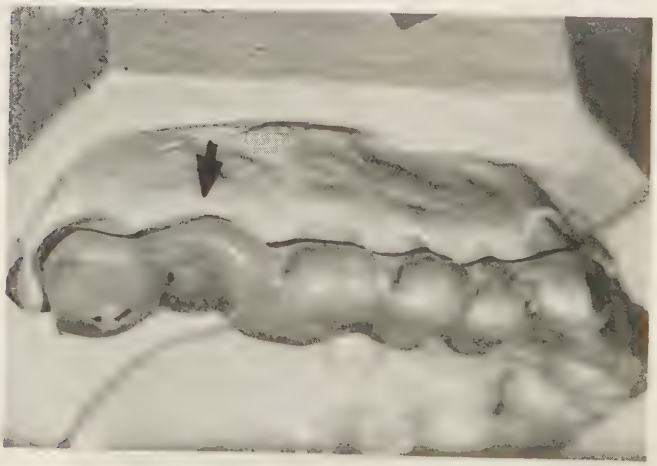


Abb. 1 c Oberkieferplatte im Bereich des zu extrahierenden Zahnes 16 (Pfeil) eingelassen um die Extraktionswunde sicher zu decken.

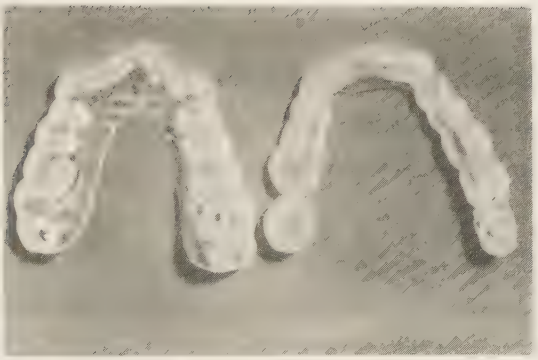
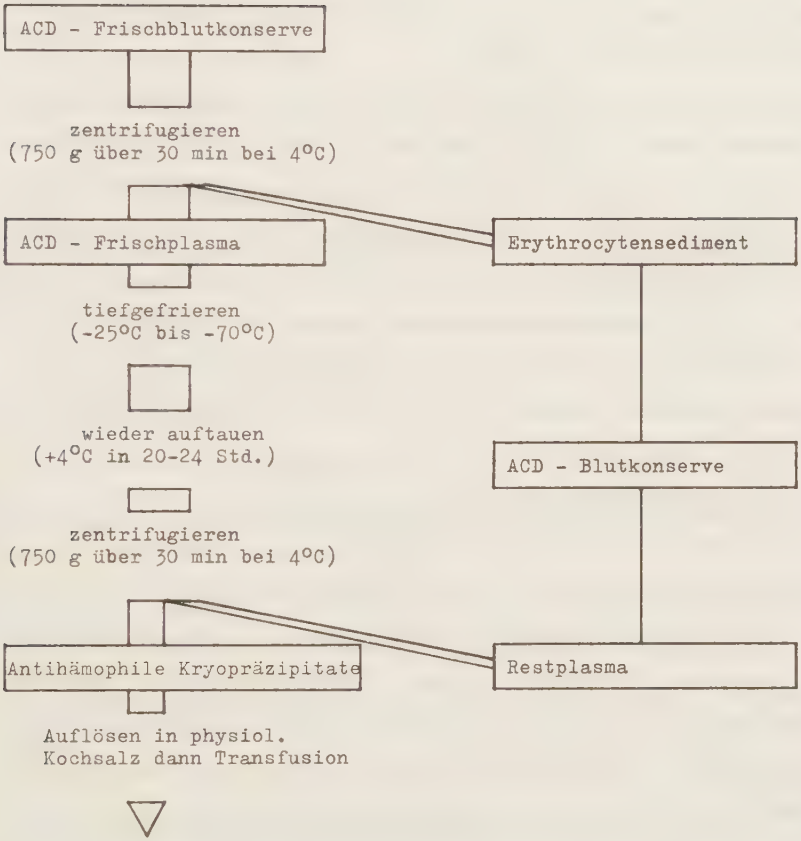


Abb. 1 d Okklusale Ansicht der Ober- und Unterkiefer-Kunststoffverbandsplatten.

Zu Beginn wird ein Lokalanästhetikum mit Vasokonstringenz (1 : 80.000 Epinephrin) appliziert, um das Operationsgebiet blutarm zu gestalten. Auf diese Weise können scharfe Knochenkanten, mögliche Ursachen einer späteren Nachblutung, leicht gesehen und beseitigt werden (29). Extraktionen sind so atraumatisch wie eben möglich vorzunehmen, um Schleimhautquetschungen zu vermeiden, die zu lang anhaltenden Sickerblutungen führen können. Nach sorgfältiger Kürettage wird die Alveole mit einem resorbierbaren Thrombinpräparat (Topostasinkegel oder Fibrospum) austamponiert. Sodann wird die Verbands-

platte angepaßt, mit einer gummielastischen Silikonabdruckmasse (Lastic[55]) unterfüttert und eingegliedert. Die Abdruckmasse dient der Abdichtung der Extraktionswunde vor der mechanischen Irritation der Zunge und soll gleichzeitig den Thrombus vor der fibrinolytischen Wirkung des Speichels schützen (20, 29). Darüberhinaus werden alle Kanten der Kunststoff-Verbandsplatte durch die Abdruckmasse ausgepolstert (Abb. 1b und c). Bei Extraktionen im Oberkiefer ist ein Kopf-Kinnverband erforderlich, um die Platte in Position zu halten. Bei Bedarf werden schmerzlindernde Mittel ohne Zusatz von Acethylsalycilsäure verabreicht, um deren hemmende Wirkung auf die Plättchenfunktion zu vermeiden (16, 23).

Die spezifisch gezielten Maßnahmen dienen der Substitution der fehlenden Faktoren VIII und IX bei Hämophilie A und B bzw. der Thrombozyten bei Thrombozytopenien. Zur Substitution bei der Hämophilie A werden Kryopräzipitate und COHN'sche Fraktion I eingesetzt. Dadurch wird eine Hypervolämie vermieden, die durch Transfusion von Frischblut oder Frischplasma verursacht werden kann (5, 17).
POOL und Mitarbeitern gelang 1959 die Herstellung von Kryopräzipitaten, die eine hohe Aktivität an antihämophilen Globulin-Faktor VIII aufweisen (39). BRÜSTER, GLASSNER und RIECH (1966) haben in Deutschland Kryopräzipitate in die Substitutionstherapie bei Hämophilie A eingeführt (5, 20). Die durch Kältefällung von -25°C bis -70°C gewonnenen antihämophilen




Schema III. Schematische Darstellung der Gewinnung von Kryopräzipitaten

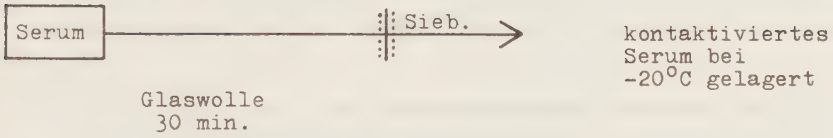
Kryopräzipitate sind gut verträglich, lagerungsfähig, gering im Volumen und billiger in der Herstellung, verglichen mit COHN'scher Fraktion I (5).

Das SchemaIIIzeigt die Gewinnung von antihämophilen Kryopräzipitaten aus Frischblutkonserven im Institut für Blutgerinnung und Transfusionswesen der Universität Düsseldorf. Bei $4^{o}C$ wird das ACD-Frischblut zentrifugiert und der zelluläre Bestandteil getrennt. Das gewonnene ACD-Frischplasma wird bei $-70^{o}C$ im Aceton-Trockeneisbad geschockt, um das antihämophile Kryopräzipitat aus dem Plasma herauszulösen. Durch langsames Wiederauftauen über 20 bis 24 Stunden wird das Kryopräzipitat gewonnen. Vor der Infusion wird es in 40 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst (5).

Zur Substitution bei der Hämophilie B wird kontaktaktiviertes Human-Serum verabreicht. Der antihämophile Faktor IX wird als Intermediärprodukt der Gerinnung aufgefaßt. Vermutlich fehlt er im Plasma oder liegt in einer inaktiven Form vor. Erst in Gegenwart von Faktor XI (ROSENTHAL-Faktor), Faktor XII (HAGEMANN-Faktor), Calzium und durch Kontakt mit benetzbaren Oberflächen wird er in den wirksamen Faktor IX umgewandelt. Die Kontaktaktivierung des Serums erfolgt über Glaswolle. Solches kontaktaktiviertes Human-Serum weist eine sehr hohe Faktor IX-Aktivität auf (8). Seit 1965 wird von BRÜSTER und Mitarbeitern kontaktaktiviertes Serum in der Substitution der Hämophilie B angewandt.

Schema IV

Kontaktivierung von Humanserum




Das Schema IV zeigt die Gewinnung von kontaktaktiviertem Serum.

Die Menge an Faktoren (E= Einheiten), die erforderlich ist, um einen Faktor VIII-Anstieg von x zu erreichen, läßt sich nach GLASSNER (1969) und KLUXEN (1974) nach folgender Formel berechnen (17, 28):

$$E = \frac{\text{Kg Körpergewicht x X Faktor VIII}}{2}$$

Zu Zahnextraktionen wird eine Faktor VIII-Aktivität von mindestens 30% angestrebt. Wegen der unterschiedlichen Halbwerts-

zeiten des Faktors VIII von 6 - 15 Stunden, im Durchschnitt 10,5 Stunden, wird substituiert, um einen Faktor VIII-Spiegel von mindestens 10% bis zur Wundheilung zu erhalten (5, 28). Je nach vorherrschendem Befund werden bei Morbus WILLEBRAND-JÜRGENS thrombozytenreiches Plasma oder Faktor VIII bzw. IX Konzentrate transfundiert. Bei Thrombozytopenien werden thrombozytenreiches Plasma oder Thrombozytenkonzentrate verabreicht.

Außer den gezielten Maßnahmen werden vor dem Eingriff Atropin zur Hemmung der Speichelsekretion und Sedativa intramuskulär injiziert. Durch die verminderte Speichelsekretion kann das Operationsgebiet leichter vom Speichel, der eine fibrinolytische Wirkung besitzt, ferngehalten werden. Antifibrinolytica wurden bis 1971 postoperativ gegeben.

Zusammenfassend kann unser Behandlungskonzept in die folgenden sechs Stufen gegliedert werden:

1. prätherapeutisch-diagnostische Maßnahmen im Sinne einer Gerinnungsanalyse und Vorschlag zur Substitutionstherapie.
2. Prätherapeutische lokale Maßnahmen. Nach Anfertigung von Röntgenaufnahmen und nach konservierender Zahnbehandlung werden Abdrücke für die Kunststoff-Verbandsplatten angefertigt.
3. Prätherapeutische Substitutionstherapie. Vor der Extraktion wird Atropin und Sedativa intramuskulär injiziert. Nach Empfehlung des Institutes für Blutgerinnung und Transfusionswesen wird die erste Dosis an antihämophilen Globulin intravenös verabreicht.

4. Vor der Extraktion wird ein Lokalanästhetikum mit Epinephrinzusatz in Form einer Leitungs- und Infiltrationsanästhesie verabreicht. Danach erfolgt die Zahnextraktion, die atraumatisch wie eben möglich vorgenommen wird.

5. Im Anschluß an die Zahnextraktion wird als lokale Maßnahme die Alveole mit einem Thrombinpräparat austamponiert und nach Anpassen der Kunststoff-Verbandsplatte wird sie mit einer gummielastischen Silikonabdruckmasse (Lastic[55]) unterfüttert und eingegliedert.

6. Postoperativ wird je nach Empfehlung des Institutes für Blutgerinnung und Transfusionswesen die Substitutionstherapie intravenös fortgesetzt.

## 5. Behandlungsergebnisse

Von den 78 behandelten Blutern litten 34 an Hämophilie A, 5 an Hämophilie B, 19 an Morbus WILLEBRAND-JÜRGENS, 5 an idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (WERLHOF), 8 an hepatogen-bedingten hämorrhagischen Diathesen, 4 an Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH, 2 an Polyzythämia vera und 1 an Thrombasthenie GLANZMANN (Tab. 1). Die Abb. 2 zeigt die Aufgliederung der hämorrhagischen Diathesen in angeborene und erworbene Formen. Es wurden drei mal soviel angeborene wie erworbene Blutungsleiden behandelt.

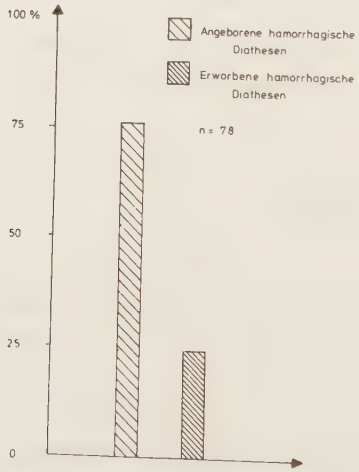



*Abb. 2 Aufteilung der hamorrhagischen Diathesen*

Die Alterskurve weist die höhsten Behandlungsfrequenzen zwischen dem 6. und 35. Lebensjahr auf (Abb. 3). Der zeitgerechte Zahnwechsel führte dazu, daß junge Bluter mit Sikkerblutungen an apikal resorbierten Milchzähnen behandelt werden mußten. Patienten in höherem Lebensalter von 61 bis 80 wurden wegen Antikoagulantien-Therapie oder auch Polyzythämia vera zur Zahnextraktion stationär aufgenommen.

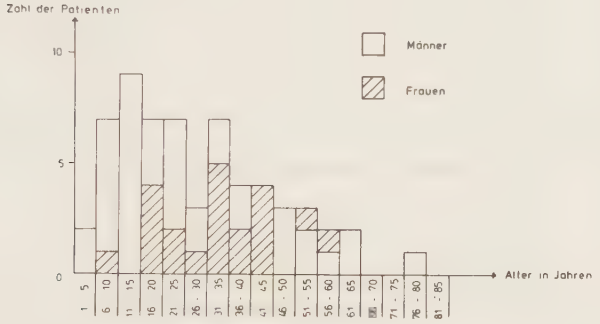



*Abb 3 Verteilung der Patienten nach Geschlecht und Alter*

In der gleichen Abbildung 3 ist die Geschlechtsverteilung der Patienten wiedergegeben. Erwartungsgemäß überwiegen die männlichen Patienten, da die Hämophilie die Hauptgruppe der hämorrhagischen Diathesen, sich nur bei männlichen Individuen manifestiert. So wurden in der Altersgruppe 11 bis 15 Jahren keine weiblichen Patienten in der untersuchten Serie behandelt. Trotz Anwendung der allgemeinen anerkannten lokalen und all-

Tab. 3 Zahl der extrahierten Zähne bzw. Eingriffe und postoperative Nachblutung bei den einzelnen Krankheiten

| Krankheitsbild | Zahl der Fälle | Zahl der extr. Zähne | Keine Nachbl. | Nach-blutung | % der Nach-blutung |
|---|---|---|---|---|---|
| 1) Hämophilie A | 34 | 124 | 10 | 24 | 70,6 |
| 2) Hämophilie B | 5 | 9 | 1 | 4 | 80,0 |
| 3) Morbus WILLEBRAND-JÜRGENS | 19 | 51 | 15 | 4 | 21,1 |
| 4) Morbus WERLHOF | 5 | 16 | 4 | 1 | 20,0 |
| 5) Hepatogen bed. häm. Diathesen | 8 | 48 | 5 | 3 | 37,5 |
| 6) Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH | 4 | 18 | 4 | - | - |
| 7) Polyzythämia vera | 2 | 9 | 2 | - | - |
| 8) Thrombasthenie GLANZMANN | 1 | 1 | - | 1 | - |
| gesamt: | 78 | 276 | 41 | 37 | 47,4 |

gemeinen Maßnahmen, traten in 47,4% der in der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie Düsseldorf behandelten Fälle eine mehr oder weniger starke Nachblutung auf. In der Tab. 3 werden die Nachblutungen in Relation zu den einzelnen Krankheitsbildern aufgeschlüsselt. Dabei fällt eine hohe Bereitschaft zur Nachblutung bei den Hämophilie-Typen - insbesondere bei Typ B - auf.
Relativ selten blutete es bei Morbus WERLHOF (20%), sowie Morbus WILLEBRAND-JÜRGENS (21,1%) nach. Bei der Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH und Polyzythämia vera kam es zu keiner Nachblutung.
Zeitpunkt und Intervall der Nachblutungen von 23 Fällen werden in der Abb. 4 graphisch dargestellt. Die meisten Nach-

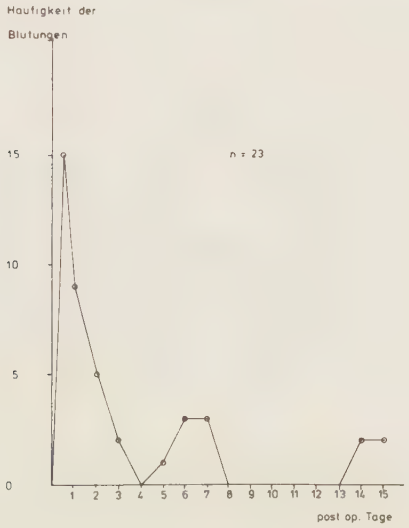



*Abb. 4 Häufigkeit der postoperativen Nachblutung*

blutungen treten am Tag des Eingriffes bzw. in der darauffolgenden Nacht, also in den ersten 24 Stunden postoperativ, auf. Vermutlich liegt die Ursache im Nachlassen des vasokonstriktorischen Zusatzes im Lokalanästhetikum. Eine mögliche Ursache könnte in einer übermäßigen Traumatisierung der Schleimhaut bei der Extraktion liegen.

Die Häufigkeit der Nachblutungen sinkt danach kontinuierlich bis zum 5. postoperativen Tag ab. Ab 6. bzw. 7. postoperativen Tag ist ein Wiederanstieg zu beobachten. Der Anstieg fällt am 8. postoperativen Tag ab um erneut am 13. bis 14. postoperativen Tag wieder anzusteigen. Die letzteren Blutungen wurden durch frühzeitige Entfernung der Verbandsplatte verursacht.

Ein wesentlicher Teil der Behandlungskosten liegt in der Liegedauer der Patienten. Wir sind daher bemüht, besonders die präoperative Liegedauer nach Möglichkeit abzubauen. So werden alle Voruntersuchungen (Anfertigung von Röntgenbildern, Abdrucknahme für Verbandsplatte, Gerinnungsanalysen) ambulant durchgeführt. Die postoperative Liegedauer hingegen wird durch Nachblutung und notwendige Substitutionstherapie verlängert. In der Tab. 4 sind postoperative Liegedauer der Fälle aufgestellt.

Tab. 4 Postoperative Liegedauer

| Krankheitsbilder | Gesamtliegedauer (Tage) | Durchschnittl. Liegedauer (Tage) |
|---|---|---|
| Hämophilie A (n=32) | 423 | 13,2 |
| Hämophilie B (n= 5) | 78 | 15,6 |
| Hämophilie A+B (n=37) | 501 | 13,5 |
| M.WILLEBRAND-JÜRGENS (n=18) | 160 | 8,9 |
| M.WERLHOF (n= 5) | 32 | 6,4 |
| Hepatogen bedingte hämorrhagische Diathesen (n= 7) | 46 | 6,6 |

Zwei der Patienten mit Hämophilie A wurden nach dem Eingriff in die Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf verlegt. Die durchschnittliche postoperative Liegedauer ist bei Hämophilie-Patienten mit 13,5 Tagen fast doppelt solange wie bei Patienten mit anderen Typen der hämorrhagischen Diathese. Um diese Liegedauer zu verkürzen hat sich die zusätzliche Verabreichung von Antifibrinolytica (Tranexamsäure, Epsilon-Aminokapronsäure, trans-AMCHA) bewährt, die den einmal gebildeten Thrombus vor der speichelinduzierten Fibrinolyse schützen sollen (9, 10, 35, 41, 49, 51). Dadurch werden Substitutionsmittel eingespart.

Die Tab. 5 zeigt die Gesamtmenge und die durchschnittliche Menge an Substitutionsmitteln in Beuteln, die bei der Hämophilie A verbraucht wurden, aufgeschlüsselt nach Ersatz oder

Verzicht auf Antifibrinolytika. Jeder Beutel enthält 80% des Faktor VIII-Gehaltes die durch Kältefällung aus einer 500 ccm Frischblutkonserve gewonnen wird (5). Der durchschnittliche Faktor VIII-Gehalt in den einzelnen Kryopräzipitaten beträgt 213,79 Einheiten bei einer Spannweite von 80,07 bis 384,40 Einheiten nach 24 Einzelmessungen von KLUXEN (28). Dabei entspricht 1 Einheit (E) Faktor VIII dem Faktor-VIII-Gehalt in 1 ccm Frischplasma (28)

Tab. 5 Verbrauch von Substitutionsmitteln mit und ohne Gabe von Antifibrinolytica

| Hämophilie A | Stichprobenumfang (n) | Summe der Substitutionsmitteln in Beuteln | Spannweite R | Mittelwert X |
|---|---|---|---|---|
| ohne Antifibrinolytica | 18 | 695 | 0-195 | 38,6 |
| mit Antifibrinolytica | 10 | 211 | 1-100 | 21,0 |

Der durchschnittliche Mehrverbrauch an Substitutionsmitteln in den Fällen, bei denen keine Antifibrinolytica gegeben wurden ist in Tab. 5 sichtlich und beträgt das 1,8 fache. Graphisch kommt der Mehrverbrauch auf der Abb. 5 deutlich zur Geltung, auch wenn der Unterschied statistisch nicht signifikant ist, p = 0,12 (WILCOXON-Test).

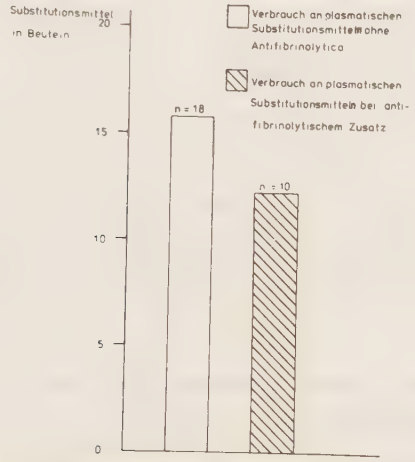



*Abb. 5 Vergleich zwischen Verbrauch von plasmatischen Substitutionsmittel bei und ohne Zusatz von Antifibrinolytica*

## 6. Beschreibung eines problematischen Falles

Abgesehen von Nachblutungen werden bei der Behandlung von Blutern andere Probleme beobachtet. Nach häufiger Transfusion von antihämophilem Globulin können Hemmkörper gegen den Gerinnungsfaktor auftreten und die Wirkung spezifischer Faktoren unwirksam machen (7, 12, 15, 19, 28, 43, 44 ). Die im Blut zirkulierende Antikoagulantien werden als Isoantikörper klassifiziert. Klinisch kommt es zur Nachblutung trotz Infusion von Kryopräzipitaten und Applikation lokaler Maßnahmen nach Extraktion bei der Hämophilie A.

Ein 9-jähriger Junge (Kr.Ges.Nr.: 741512) wurde wegen einer Blutung im Bereich eines Milchzahnes 75 bei Hämophilie A am 08.11.1974 stationär aufgenommen. Bei dem Kind mußten bereits in den vorangegangenen Jahren dreimal Milchzähne stationär extrahiert und jeweils Kryopräzipitate transfundiert werden. Bei der letzten Aufnahme war die Gerinnungszeit auf 10,0 Min. verlängert. Nach Empfehlung des Institutes für Blutgerinnung und Transfusionswesen wurden täglich 2 x 5 Beutel an Kryopräzipitaten transfundiert und zusätzlich eine Bluterschiene eingegliedert. Daraufhin sistierte die Blutung, so daß nach einer Woche der Zahn 75 extrahiert werden konnte. Am Tag vor dem Eingriff, sowie am Operationstag wurden 2 x 6 Beutel Kryopräzipitate verabreicht. Trotz der folgenden täglichen Transfusion von 6 Beuteln Kryopräzipitaten kam es bereits am ersten sowie am dritten, fünften, sechsten, siebten und am zehnten postoperativen Tag zu mehr oder weniger starken

Nachblutungen. Daher mußte die Extraktionswunde wiederholt revidiert und mit Thrombinpräparaten tamponiert werden. Zusätzlich wurde eine Verbandsplatte eingegliedert und zur Ruhigstellung ein Kopf-Kinnverband angelegt. Erst die Infusion von täglich 8 Hyland-Konzentraten (industriell hergestellte Faktor VIII-Glycinpräzipitate) brachte die Nachblutung am zehnten postoperativen Tag zum Stehen. Darüberhinaus mußte wegen drohender Anämie 7 x 250 ccm Vollblutkonserven transfundiert werden. Die Annahme einer Antikörperbildung bei diesem Kind liegt nahe, da sofort nach Transfusion von Kryopräzipitaten und COHN'schen Fraktionen regelmäßig niedrige Faktor VIII-Aktivität von 2 - 11% gemessen wurden. Bei ähnlich gelagerten Fällen wird heute ein anderes Faktor VIII-Präparat tierischen Ursprungs empfohlen. Die Injektion von Cortison-Präparaten unterdrückt die Bildung von Hemm-Antikörpern (44).

## 7. Diskussion

Das Hauptproblem der chirurgischen Behandlung in Fällen mit hämorrhagischer Diathese ist die Nachblutung, die in unserer Serie in 47,4% auftrat. Höhere oder niedrigere Werte werden von mehreren Autoren berichtet (20, 28, 29, 41). Nachblutungen waren bei den angeborenen hämorrhagischen Diathesen (z.B. Hämophilie A und B) am häufigsten in unserer Serie und führten durchschnittlich zu postoperativen Hospitalisationszeiten von 13,5 Tagen. Die ohnehin teure Substitutionstherapie wird dadurch mit zusätzlichen Krankenhauskosten belastet. Nach einer Berechnung von CASH (1975) kostet eine Einheit antihämophilen Globulins in verschiedenen Ländern zwischen 0,2 - 2,0 Pfennige (24). So berichtet WÖRNER von einem 14-jährigen Patienten mit Hämophilie bei dem zur Entfernung des Zahnes 16 für 11.000,- DM Substitutionsmittel und Blut transfundiert wurden (55). Die Bemühungen einer zeit- und kostensparenden chirurgischen Therapie bei Blutern zielen besonders auf die Vermeidung von Nachblutungen. Die sorgfältige lokale Blutstillung unmittelbar nach der Extraktion und Eingliederung einer individuell angepassten Verbandsplatte sind wichtige Faktoren zur Vermeidung von Blutungen in der I. Phase nach dem operativen Eingriff (18, 25, 35, 41, 55). Allein mit diesen lokalen Maßnahmen ohne Substitutionstherapie konnte WÖRNER bei mehreren Hämophilie-Patienten Zahnextraktionen vornehmen, ohne daß schwere Nachblutungen vorkamen (55). Vor der Blutstillung und Eingliederung der Verbandsplatte müssen je-

doch die Ursachen, die eine Nachblutung begünstigen z.B. scharfe Knochenkanten, beseitigt werden. Wenn nötig, wird nach Tamponade mit einem resorbierbaren Thrombinpräparat, eine Situationsnaht mit Catgut zur Adaptation der Wundränder gelegt.

Der Verbrauch von plasmatischen Substitutionsmitteln wird durch die Gabe von Antifibrinolytica signifikant gesenkt wie WALSH und Mitarbeiter (1971) in einer Doppelblind-Studie feststellten (51). Dieses Ergebnis wurde von anderen Autoren bestätigt (4, 9, 10, 14, 15, 49). So konnten BJÖRLIN und NILSSON (1973) mit einer einzigen Transfusion von antihämophilem Globulin zusätzlich mit Tranexamsäure (AMCA)-Gabe Extraktionen bei Blutern vornehmen, ohne daß es zu wesentlichen Nachblutungen kam (4). Antihämophiles Globulin wurde in einer einmaligen Dosis transfundiert, um einen Faktorspiegel von 60 - 70% kurz vor der Extraktion zu erreichen. Danach wurde alle sechs Stunden 25 mg Tranexamsäure per os verabreicht. Der hohe präoperative Faktorspiegel begünstigt die Bildung eines stabilen Koagulums in der Alveole, das dann nur noch von der fibrinolytischen Wirkung des Speichels geschützt werden muß. Auch in unserer Studie konnte der Verbrauch von plasmatischen Substitutionsmitteln durch Gabe von Antifibrinolytica (trans-AMCHA, Epsilon-Aminokapronsäure) durchschnittlich gesenkt werden gegenüber Fällen ohne zusätzliche Gabe von Antifibrinolytica (Tab. 5, Abb. 5 ), auch wenn der Unterschied statistisch im WILCOXON-Test nicht signifikant war ($p = 0,12$).

JENSON stellte 1974 fest, unter normalen Probanden Männer häufiger von Nachblutungen betroffen sind als Frauen und daß die meisten Patienten sich in der Altersgruppe zwischen 16 - 30 Jahren fanden (26). Bei Blutern scheint sich das zu bestätigen, denn die männlichen Patienten zwischen 6 - 35 Jahren waren am stärksten an Nachblutungen beteiligt (90%). Zu berücksichtigen ist jedoch, daß männliche Patienten mit Hämophilie überrepräsentiert waren.

Die Erfolge der Heimbehandlung bei Hämophilie-Patienten ermuntern zur frühzeitigen Entlassung der Bluter nach Zahnextraktion in die ambulante Weiterbehandlung. Unter dem Begriff Heimbehandlung wird die regelmäßige Transfusion von Faktoren bei Hämophilie-Patienten in häuslicher Umgebung verstanden. Auf dem X. Kongress der Welt-Förderation für Hämophilie in Helsinki 1975 wurde über Erfolge in verschiedenen Teilen der Welt berichtet (24, 45). In einem Vortrag auf dem gleichen Kongress wiesen SCHIMPF und Mitarbeiter (1975) auf die Vorteile der Heimbehandlung von Hämophilie-Patienten in Heidelberg hin (24). Auch in Düsseldorf sind die Bemühungen sowie die ambulante Betreuung von Hämophilie-Patienten durch das Institut für Blutgerinnung und Transfusionswesen und durch die Kinderklinik der Universität in den letzten Jahren intensiviert worden ( 7, 43). Das Ziel ist, mehr Hämophilie-Patienten als bisher in das Heimbehandlungsprogramm zu integrieren und bereits nach einer Woche stationären Aufenthaltes mit der Verbandsplatte in die ambulante Behandlung zu entlassen. Auf diese Weise werden nicht nur Kosten gespart,

sondern auch den Gefahren der Entwicklung psychologischer Störungen durch wiederholte und langzeitige Krankenhausaufenthalte wirkungsvoll begegnet (48).

Die Komplikationen bei Transfusionen von plasmatischen Substitutionsmitteln: Antikörperbildung und Serumhepatitis sind bekannt, auch wenn sie bei Kryopräzipitaten von " kontrollierten Spendern " kaum gegeben sind (7, 8). Trotzdem wäre eine stärkere Unabhängigkeit von plasmatischen Substitutionsmitteln bei der Behandlung von Blutern wünschenswert. So berichtet MANNUCCI (1977) von Erfolgen über Versuche mit den gerinnungsfördernden 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP) (32). Statt der Transfusion des fehlenden Faktors wird vor dem Eingriff 0,5 mg pro Kg Körpergewicht an DDAVP intravenös gespritzt. Danach soll die Aktivität von Faktor VIII um das 4 bis 6fache ansteigen. Voraussetzung jedoch dafür ist eine messbare Restaktivität von Faktor VIII des Patienten.

Nach klinischer Überprüfung berichteten ACKERMANN und ROTHER auf dem I. Internationalen Kongress für Laser-Chirurgie, in Israel 1975, über die Möglichkeit der Blutstillung nach Zahnextraktion bei Blutern mit einem Neodymium: Yag-Laser (Nd: YAG-LASER). Die frische Extraktionswunde wird mit 5 Joule/$mm^2$ Laserenergie für eine Sekunde koaguliert. Die Wunden heilten allerdings langsamer als sonst, erst nach 21 bis 30 Tagen aus. Bei 13 Patienten mit verschiedenen hämorrhagischen Diathesen konnten die Zähne ohne wesentliche Nachblutungen extrahiert werden.

Ob die beiden beschriebenen Verfahren die Substitutionstherapie in Zukunft zu ersetzen vermögen, bleibt Erfahrungen mit größeren Serien vorbehalten. Immerhin sind hier Ansätze aufgezeigt, deren Verfolgung erfolgversprechend erscheint.

## 8. Zusammenfassung

Die stationäre Behandlung von 78 Blutern in der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Düsseldorf, von 1965 - 1975, wurde untersucht. Bei den Patienten wurden unter Substitutionstherapie, lokale Maßnahmen wie Eingliederung von Verbandsplatten, Zahnextraktionen und andere kleine oralchirurgische Eingriffe vorgenommen. Bei 41 Patienten (52,6%) traten keine Komplikationen im Sinne einer Nachblutung auf. Mehr oder weniger starke Nachblutungen wurden in 37 Fällen (47,4%) registriert. Ausführlich diskutiert werden die Ursachen und mögliche Maßnahmen zur Ausschaltung der Nachblutung, einen Fall bei dem das Auftreten von Hemmkörpern nach wiederholter Transfusion von Kryopräzipitaten vermutet wurde, Maßnahmen zur Senkung der Behandlungskosten und neue Verfahren in der Behandlung von Blutern. Die folgenden Maßnahmen werden vorgeschlagen um in Zukunft Nachblutungen zu vermeiden:

1. Blutstillung nach dem Eingriff bevor der Patient den Operationssaal verläßt: die Voraussetzung dafür ist, die Extraktion atraumatisch wie eben möglich vorzunehmen, Entfernung von Knochenkanten, Tamponade der Alveole mit Thrombinpräparaten und Eingliederung der Verbandsplatte erst wenn die Blutung steht.

2. Zur Stabilisierung des gebildeten Thrombus in der Al-

veole sollte vom Tag des Eingriffes täglich 4 x 250 mg trans-AMCHA (Anvitoff) oder 4 x 500 mg Tranexamsäure (Cyclokapron) verabreicht werden. Diese Behandlung wird fortgesetzt bis die Verbandsplatte entfernt worden ist.

3. Bei der Substitutionstherapie wird zur Zeit ein anderes Behandlungsschema eingesetzt. Statt der bisher fraktionierten Tagesdosen an Substitutionsmitteln wird eine große Einzeldosis am Tag des Eingriffes verabreicht um Faktorspiegel auf etwa 60 - 70% anzuheben. Das danach gebildete Koagulum ist stabil und wird nur noch vor der fibrinolytischen Wirkung des Speichels (Antifibrinolytica) geschützt. Die bis jetzt gesammelte Erfahrung ist positiv und das Ergebnis dieser Untersuchungsserie wird publiziert.

## LITERATURVERZEICHNIS


1) ACKERMANN, K.; W. ROTHER: First Experiences with Wound Treatment with Nd: YAG - Laser For Existent Hemorrhagic Diathesis in: Laser Surgery. Proc. 1 st int. Symp. Laser Surgery. Israel 1975. Hrsg. von I. Kaplan Jerusalem, Jerusalem Academic Press 236 - 245 (1976)

2) BIGGS,R.: The Treatment of Patients with Coagulation Defects. General Review. Proc. 10th Congress int. Soc. Blood Transf. Stockholm 1964, 1289 - 98 (1965)

3) BIGGS, R.; R.G. MAC FARLANE: Human blood coagulation and its disorders. 3rd ed. Oxford, Blackwell (1962)

4) BJÖRLIN, G.; I.M. NILSSON: Tooth extractions in hemophiliacs after adiministration of a single dose of factor VIII or factor IX concentrate supplemented with AMCA. Oral Surgery 36: 482 - 489 (1973)

5) BRÜSTER, H.: Aufbereitung antihämophiler Kryopräzipitate (AHKP) aus Frischplasma und ihre Anwendung bei Hämophilie A. Mschr. Kinderheilkunde 116: 388 - 389 (1968)

6) BRÜSTER, H.: Fortschritte in der Erkennung und Behandlung der hämorrhagischen Diathesen. Almanach f. d. ärztl. Fortb., München, 391 - 395 (1967)

7) BRÜSTER, H.: Hämophilie - Komplikationsprophylaxe
Fragen aus der Praxis.
6: 263 (1974)

8) BRÜSTER, H.: Untersuchungen über die Verwendbarkeit kontaktaktivierten Serums zur Behandlung der Hämophilie B.
Z. Kinderheilkd. 92: 243 - 248 (1965)

9) BUMP, R.L.; S.C. KOLODNY: Fibrinolysis: A possible factor in the control of postoperative hemorrhage in the patient with hemophilia.
Oral Surg. 36: 195 - 199 (1973)

10) CORRIGEN, Jr. J.J.: Oral bleeding in hemophilia Treatment with epsilon aminocaproic acid and replacement therapy.
J. Pädiatr. 80: 124 - 128 (1972)

11) DEUTSCH, E.: Blutgerinnung
in: Laboratoriumdiagnostik
hrsg. von E. DEUTSCH, G.GEYER
1. Auflage
Berlin, Steinkopf (1969)

12) DEUTSCH, E.: Hämorrhagische Diathesen
in: Lehrbuch der Inneren Medizin
hrsg. von R. GROSS, D. JAHN, P. SCHOLMERICH
2. Auflage
Stuttgart, Schattauer (1970)

13) EGLI, H.: Zur Kontaktwirkung benetzbarer Oberflächen auf die Blutgerinnung. Ein Beitrag zum Schutzmechanismus von intravasaler Gerinnungsbildung
Pfluegers Arch. 272: 64 (1960)

14) FORBES, C.D.; R.D.BARR; G. REID; C. THOMSON; C.R.M. PRENTICE; G.P. MCNICOL; A.S. DOUGLAS: Tranexamic Acid in Control of Haemorrhage after Dental Extraction in Haemophilia and Christmas Disease. Brit. Med. J. 2: 311 - 313 (1972)

15) FOX, G.L.; H.B. HUGH: Acquired hemophilia due to a circulating anticoagulant. J. Oral Surg. 32: 27 - 30 (1974)

16) GREEN, D.; N.J. SMITH: Hemophilia: Current Concepts in Management. Med. Clin. North Am. 56: 105 (1972)

17) GLASSNER, K.: Das antihämophile Kryopräzipitat (AHKP). In vitro-Untersuchungen seiner biophysikalischen und biochemischen Eigenschaften sowie in vivo - Anwendung bei der Hämophilie A. Dissertation, Düsseldorf (1969)

18) HARNISCH, H.: Praxisnahe Blutstillung in der Zahnheilkunde. ZWR. 82: 124 - 130 (1973)

19) HARTMANN, S.; HARTMANN, G.; DUCKERT, F.: Schwere Koagulopathie durch immunologisch bedingte Hemmkörper der Faktoren II, V, VII, X. Schweiz. Med. Wschr. 104: 1392 (1974)

20) HAUSAMEN, J.-E.; H.T. BRÜSTER; P. RIECH; H.-D. PAPE; D. NEUMANN: Zahnextraktion unter Substitutionsbehandlung bei Hämophilie A und B-Erfahrungsbericht über die Anwendung von Kryopräzipitaten und Plasmafraktion I nach COHN sowie kontaktaktiviertem Frischplasma. Dtsch. zahnärztl. Z. 25: 319 - 325 (1970)

21) HECHT, H.: Zur Geschichte der Hämophilie. Med. Welt 40: 2139 - 2148 (1966)

22) HEIMANN, J.L.: Alcohol-induced thrombocytopenia: review of the literature and report of case. J. Am. Dent. Assoc. 85: 1385 - 1361 (1972)

23) HEIMANSOHN, H.: Aspirin and Hemophilia. J. Am. Dent. Assoc. 83: 975 (1971)

24) HOC, S.: Neue Kriterien für die Hämophilie. Selecta 40: 3490 - 3495 (1975)

25) HOWARD, D.; V.E. WHITEHURST; R. BINGHAM; J. STANBACK: The use of bucrylate to achieve hemostasis in tooth extraction sites. Oral Surg. 35: 762 - 765 (1973)

26) JENSEN, P.S.: Hemorrhage after oral surgery. Oral Surg. 37: 2 - 15 (1977)

27) JÜRGENS, R.: Hämorrhagische Diathesen. Schweiz. Med. Wschr. 36: 817 - 826 (1949)

28) KLUXEN, G.: Das Verhalten des Faktors VIII im antihämophilen Kryopräzipitat vor und nach der Gefriertrocknung, sowie der Nachweis von Australia/SH-Antigen- und Antikörper im antihämophilen Kryopräzipitat positiver Blutspender. Dissertation, Düsseldorf (1974)

29) LAPEYROLERIE, F.: Management of Dentoalveolar Hemorrhage. Dent. Clin. North Am. 17: 523 - 532 (1973)

30) LEVINE, P.: Hämophile behandeln sich selbst. N. Engl. J. Med. 291: 1381 - 1384 (1974)

31) LEWIS, B.: Dental care for the hemophiliac. J. Am. Dent. Assoc. 87: 1411 - 1415 (1973)

32) MANNUCCI, P.M.: Gerinnungsfaktoren künftig durch DDAVP ersetzbar. Euromed. 16: 666 - 667 (1977)

33) MARCO, W.P.: Failure of antihemophilic globulin prophylaxis in hemophiliac surgery: report of case. J. Oral Surg. 30: 427 - 428 (1972)

34) MARX, R.: Hereditäre plasmatische (Minus)-Koagulopathien in: Therapie innerer Krankheiten. Hrsg. von E. Buchborn, H. Jahrmärker, H.J. Karl, G.A. Martini, W. Müller, G. Riecker, H. Schweigk, W. Siegenthaler, W. Stich. Berlin, Springer (1973)

35) METZ, H.-J.: Zahnärztliche Maßnahmen bei hämophilen Blutungen der Mundhöhle, insbesondere nach Zahnextraktion. Thromb. Diath. Haemorrh. 37: 187 - 197 (1969)

36) MOSER, S.; R. PFLUGSHAUPT: Vergleichende Untersuchungen über Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität. Schweiz. Med. Wschr. 104: 1372 - 1373 (1974)

37) MÜLLER-ECKHARDT, C.: Thrombozytäre hämorrhagische Diathesen.
in: Therapie innerer Krankheiten, von E. Buchborn, H. Jahrmärker, H.J. Karl, G.A. Martini, W. Müller, G. Riecker, H. Schweigk, W. Siegenthaler, W. Stich
Berlin, Springer (1973)

38) NEWCOMB, G.M.; I.M. WAITE: The effectiveness of two local analgesic preparations in reducing haemorrhage periodontal surgery.
J. Dent. 1: 37 - 42 (1972)

39) POOL, J.G.; E.J. HERSHGOLD: High-potency Antihaemophilie Factor Concentrate prepared from Cryoglobulin Precipitate
Nature 203: 312 (1964)

40) QUICK, A.J.: The Minot-von Willebrand Syndrome.
Am. J. Med. Sci.
253: 520 - 30 (1967)

41) ROTHE, G.: Die Behandlung der Blutgerinnungsstörungen aus der Sicht der chirurgischen Stomatologie.
Stomatol. DDR 19: 529 - 538 (1969)

42) SCIULLO, P.A.; E.S. NACHT; A.R. TESONE: Postsurgical Complications in an Undiagnosed Hemophiliac: A Case Report.
J. Dent. Child. 39: 194 - 6 (1972)

43) SCHELLONG, G.; U. GÖBEL: Ambulante Behandlung von Kindern mit Hämophilie.
Dtsch. Ärztebl. 11: 743 - 748 (1977)

44) SCHETTLER, D.; D. PAAR; K. PFEIFLE: Immuno-Koagulopathien und ihre Gefahren bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen.
Dtsch. zahnärztl. Z.
30: 58 - 61 (1975)

45) SCHIMPF, K.;
FISCHER, B.;
P. ROTHMANN:
Hemophilia A prophylaxis with factor VIII concentrate in a home-treatment programm: a controlled Study. In: Clinical Problems Related to Haemophilia. Hrsg. von L.M. Aledort, P.M. Mannucci, Scand. J. Haematol. (Suppl. 30) (1977)

46) SCHONDORF, T.H.:
Klinik und Therapie angeborener hämorrhagischer Diathesen. Med. Welt 25: 678 - 682 (1974)

47) SNYDER, D.S.:
von Willebrand Disease, Hemophilia A and Factor VIII. Hum. Pathol. 5: 277 - 289 (1974)

48) STEINHAUSEN, H.-C.:
Die Hämophilie. Sozialmedizin und Psychologie einer chronischen Krankheit. Stuttgart, Thieme (1976)

49) TAVENNER, R.W.H.:
Use of Tranexamic Acid in Control of Haemorrhage after Extraction of Teeth in Haemophilia and Christmas Disease. Brit. Med. J. 2: 314 - 315 (1972)

50) TROBISCH, H.:
Isolierung und biochemische Charakterisierung des Gerinnungsfaktors VIII. Marburg/Lahn, Medizinische Verlagsgesellschaft (1978)

51) WALSH, P.N.;
RIZZA, C.R.;
MATTHEWS, J.M.;
EIPE, J.;
KERNOFF, P.B.A.;
COLES, M.D.;
BLOOM, A.L.;
KAUFMANN, B.M.;
BECK, P.;
HAHAN, C.M.;
BIGGS, R.:
Epsilon-Aminocaproic Acid Therapy for Dental Extractions in Haemophilia and Christmas Disease: A Double Blind Controlled Trial. Brit. J. Haematol. 20: 463 - 475 (1971)

52) WEISS, J.I.: Thrombocytopenic purpura: the dentist's responsibility. J. Am. Dent. Assoc. 87: 165 - 168 (1973)

53) WILLIAMS, J.L.: Plasma Thromboplastin Antecedent Deficiency. Brit. J. Oral Surg. 10: 126 - 132 (1972)

54) WITT, I.: Bestimmung von Gerinnungsfaktoren mit Hilfe immunologischer Analysenverfahren. Krankenhausarzt 50: 984 - 900 (1977)

55) WÖRNER, H.: Operative Eingriffe am Kiefer bei Kranken mit Hämophilie. Dtsch. Med. Wschr. 32: 1182 - 1187 (1972)

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem geschätzten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. A. Rehrmann, für die Überlassung des Themas.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. H. Koch und Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Trobisch für ihre vielfältige Anregung und Unterstützung bei der Konzeption der Arbeit.

# Lebenslauf

Als Sohn des Lehrers Harold. S. Boatin und seiner Ehefrau Rebecca Foriwa, wurde ich am 27.12.1945 als Drittes von sechs Kindern in Kumasi, Ghana, geboren. 1950 kam ich auf die Volksschule in Kumasi. Von 1958 bis 1964 besuchte ich das Gymnasium " Government Secondary School " in Tamale, Ghana, wo ich die Hochschulreife erlangte.

Im Januar 1965 kam ich nach Deutschland. Als einer der sechzehn Stipendiaten nahm ich an einem dreimonatigen Intensivkurs in der deutschen Sprache bei der Carl-Duisberg Gesellschaft in Saarbrücken teil. Im Winter-Semester 1965 ließ ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen in den Fächern Zahnheilkunde und Medizin einschreiben. Sowohl das medizinische Staatsexamen, das ich am 30.07.1971 ablegte, als auch das zahnmedizinische Examen am 13.11.1972 bestand ich mit der Note "gut".

Vom 01.10.1972 bis 31.03.1973 war ich auf der inneren Abteilung des Krankenhauses, Elisabeth Stift, Gelsenkirchen als Medizinalassistent tätig. Die chirurgische Medizinalassistenten-Zeit leistete ich vom 01.04.1973 bis 30.09.1973 im St.Marien-Krankenhaus Gelsenkirchen ab. Am 19.11.1973 promovierte ich mit dem Thema "Postoperative respiratorische Störungen nach Operationen mit Anwendung der Herz-Lungen-Maschine" an der Medizinischen Fakultät in Göttingen zum Dr. med..

Meine Tätigkeit an der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Westdeutschen Kieferklinik in Düsseldorf begann am 15.10.1973. Die ersten sechs Wochen war ich als Medizinalassistent angestellt. Seit dem 01.12.1973 bin ich als Assistenzarzt an der oben erwähnten Klinik tätig.
Am 09.10.1978 wurde mir die Anerkennung als Facharzt für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie von der Ärztekammer Nordrhein erteilt.